

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,000円)

特 許 願

昭和49年3月4日

特許庁長 齋藤英雄殿

1. 発明の名称
インドゾール誘導体の製法

2. 発明者
住 所 東京都世田谷区松原2の2大谷荘
氏 名 藤村保夫 (外5名)

3. 特許出願人
住 所 東京都北区浮間5の5の1
氏 名 (名称) (331)中外製薬株式会社
代表者 上野公夫

4. 代理人
住 所 東京都港区芝西久保桜川町24番地 双葉ビル
氏 名 弁護士(5404) 小林正雄
〒108 電話(591)0914番

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書
- (2) 図 面
- (3) 願 書 本
- (4) 費 任 状



1 通
1 通
1 通
1 通

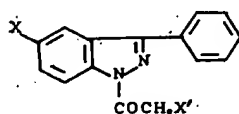
明 細 書

発明の名称

インドゾール誘導体の製法

特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基、X'はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を一般式



(式中R₁及びR₂は水素原子、低級アルキル基、アリル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R₁とR₂は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされるアミンと反応させることを特徴とする、一般式

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-116470

④公開日 昭50.(1975) 9.11

②特願昭 49-24148

②出願日 昭49.(1974) 3.4

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44

6855 44
7169 44
7138 44

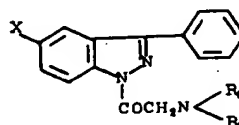
⑤ 日本分類

16 E36
16 E431.1
16 E451.1
16 E462

⑤ Int. Cl³

C09D231/56
C09D401/06
C09D413/06
C09D403/06
A61K 31/41
A61K 31/44
A61K 31/495
A61K 31/535

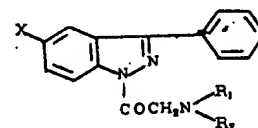
明細書へつづく



(式中X、R₁及びR₂は前記の意味を有する)で表わされるインドゾール誘導体の製法。

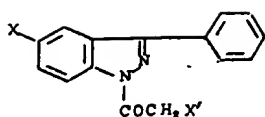
発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R₁及びR₂は水素原子、低級アルキル基、アリル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R₁とR₂は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされる新規なインドゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、1の化合物は一般式



(式中Xは前記の意味を有し、X'はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物に一般式



(式中R₁及びR₂は前記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることにより製造される。

式I及び式IIの化合物においてR₁及びR₂は同一でも異なつてもよく、またR₁とR₂は連結して異項環を形成してもよい。異項環残基としては、たとえばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、この異項環残基は水酸基、低級アルキル基、ハロゲンアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基等によつて置換されていてもよい。

本発明を実施するに際して式Iの化合物と式IIの化合物との反応は、適宜な有機溶媒たとえ

特開 昭50-116470 (2)

はクロロホルム、ベンゼン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度に加熱して通常30分ないし12時間、好ましくは25~60℃
~~の温度で~~
~~4時間~~行なわれる。

式IIの化合物の使用量は、それ自身脱ハロゲン化剤としても作用させるために式Iの化合物に対して過剰モル量使用することが好ましい。また他の脱ハロゲン化剤たとえば当モル量又は過剰モル量の炭酸ナトリウムを用いてもよい。

~~目的化合物は、~~

反応混合物より目的化合物(I)を単離、精製するには、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶等が用いられる。目的化合物(I)は常法によりたとえば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩又は酢酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式Iの化合物は新規化合物であつて、中枢抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等に優れた作用を有し、医薬品として有用である。

実施例 1

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-ク

ロリンダゾール2gをクロロホルム30mlに溶解し、氷冷下にモルホリン1.096gを滴下し、室温で1時間放置する。析出した結晶をろ取し、ろ液を水洗し、芒硝で乾燥したのち濃縮すると、1-モルホリノアセチル-3-フェニル-5-クロリンダゾール1.5gが得られる。このものはアセトンから再結晶したのち180~182℃の融点を示す。

元素分析値：C₁₀H₁₀N₂O₂Clとして

	C	H	N
計算値(%)	64.14	5.10	11.81
実測値(%)	64.19	5.04	11.86

実施例 2

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール3.15gとモルホリン1.91gを実施例1と同様に処理すると、融点160~161℃の1-モルホリノアセチル-3-フェニルインダゾール3.0gが得られる。

元素分析値：C₁₀H₁₀N₂O₂として

	C	H	N
計算値(%)	71.01	5.96	13.08
実測値(%)	70.86	5.88	13.09

実施例 3

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール3.15gとジエチルアミン1.61gを実施例1と同様に処理すると、1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点204~206℃の1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩3.2gが得られる。

元素分析値：C₁₀H₂₂N₂OClとして

	C	H	N
計算値(%)	66.37	6.45	12.22
実測値(%)	66.55	6.28	12.15

実施例 4

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロリンダゾール3.49gとジエチルアミン1.61gを実施例1と同様に処理すると、融点99~101℃の1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニル-5-クロリンダゾール1.9gが得られる。

元素分析値: $C_{10}H_{20}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	66.76	5.90	12.29
実測値(%)	67.03	5.92	12.44

実施例 5

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gとピペリジン1.87gを実施例1と同様に処理すると、融点162~164℃の1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール2.5gが得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{20}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.89	5.70	11.87
実測値(%)	67.53	5.62	11.69

実施例 6

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.29gとピペリジン1.87gを実施例1と同様に処理すると、融点122~124℃の1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.8gが得られる。

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	77.40	5.61	12.31
実測値(%)	77.55	5.59	12.35

実施例 9

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール3.15gとジアルルアミン2.88gを実施例1と同様に処理すると、1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点178℃の1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩1.5gが得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_4OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	68.56	6.03	11.42
実測値(%)	68.27	6.02	11.36

実施例 10

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール3.30gとアントラニル酸メチルエステル6.65gを実施例1と同様に処理すると、融点190~192℃の1-(2-メトキシカルボ

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	75.65	6.95	12.60
実測値(%)	75.27	6.91	12.49

実施例 7

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gとアニリン2.05gを実施例1と同様に処理すると、融点144~145℃の1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.0gが得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{18}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.71	4.46	11.61
実測値(%)	69.41	4.33	11.52

実施例 8

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.29gとアニリン2.05gを実施例1と同様に処理すると、融点134~135℃の1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール1.8gが得られる。

ニルアニリノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール1.3gが得られる。

元素分析値: $C_{22}H_{20}N_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	71.68	4.97	10.90
実測値(%)	71.70	4.84	10.71

実施例 11

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gをクロロホルム50mlに溶解し、水20mlに炭酸ナトリウム2gを溶解した溶液を加え、氷冷下にN-フェニルピペラジン1.95gを滴下し、室温で30分間攪拌する。有機層を分取し、水洗し、芒硝で乾燥したのち残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(N-フェニルピペラジノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.3gが得られる。このものはアセトンから再結晶したのち176~178℃の融点を示す。

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_4OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.68	5.88	13.00
実測値(%)	69.94	5.87	12.97

実施例 12

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-(4-クロルベンジル)-ピペラジン 2.52 g を実施例 11 と同様に処理すると、1-[N-(4-クロルベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 234℃ (分解) の 1-[N-(4-クロルベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 1.5 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4OCl_2 \cdot 2H_2O$ として

	C	H	N
計算値 (%)	56.38	5.64	10.11
実測値 (%)	56.61	5.24	10.05

実施例 13

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-プロピルピペラジン 1.54 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 101~103℃ の 1-(N-プロピルピペラジノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール 1.8 g が得られる。

~224℃ の 1-[4-(4-クロルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.9 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{23}N_3O_2Cl_2$ として

	C	H	N
計算値 (%)	65.01	4.82	8.75
実測値 (%)	65.39	4.79	8.68

実施例 16

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.24 g と N-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン 3.98 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 154~156℃ の 1-[N-(4-ニトロベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.9 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{19}N_5O_4Cl$ として

	C	H	N
計算値 (%)	63.74	4.94	14.29
実測値 (%)	63.58	4.79	13.99

実施例 17

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロル

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O$ として

	C	H	N
計算値 (%)	72.90	7.23	15.46
実測値 (%)	72.87	7.23	15.54

実施例 14

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン 2.76 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 174~175℃ の 1-[N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{17}F_3N_4OCl$ として

	C	H	N
計算値 (%)	62.59	4.45	11.23
実測値 (%)	62.50	4.36	11.20

実施例 15

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 1.37 g と 4-(4-クロルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 1.0 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 222

℃ に溶解し、m-クロルアニリン 2.81 g を加え 10 時間加熱還流する。析出した結晶を濾去し、母液を水洗し、芒硝で乾燥したのち残液をカラムクロマトグラフィーで処理すると、融点 168~170℃ の 1-(3'-クロルアニリノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.8 g が得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{15}N_3OCl_2$ として

	C	H	N
計算値 (%)	63.65	3.82	10.60
実測値 (%)	63.64	3.69	10.57

実施例 18

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と 3-メトキシアニリン 2.71 g を実施例 17 と同様に処理すると、融点 151~152℃ の 1-(3'-メトキシアニリノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 2.8 g が得られる。

元素分析値: $C_{22}H_{19}N_3O_2Cl$ として

	C	H	N
計算値 (%)	67.43	4.63	10.72
実測値 (%)	67.12	4.45	10.52

特開 昭50-116470 (5)

出願人 中外製薬株式会社
代理人 井理士 小林 正雄

6. 前記以外の発明者

住所 ^{アゲオ シオオアザコシキヤ} 埼玉県上尾市大字小敷谷 845 の 1

^{ムシアゲオダイ} 西上尾才 1 団地 1-20-406
氏名 ^{ナガ ノ ヒロ ムサ} 水 野 洋 幸

住所 ^{ヒガシタニシタ} 東京都東区久留米市南沢 5 の 11 の 12

氏名 ^{シン ドウ ミノル} 新 藤 実

住所 ^{カリゴエ シオオアザイマフク} 埼玉県川越市大字今福 728 の 28

氏名 ^{カキ モト モリ オ} 柿 本 守 夫

住所 ^{アゲオ シオオアザカミアザツバシタ} 埼玉県上尾市大字上字堤下 340

^{シンチ} シラコバト 団地 6-202
氏名 ^{イワ サキ ツネ オ} 岩 崎 廣 男

住所 ^{ホウヤ シンホンチヤウ} 東京都保谷市本町 5 の 2 の 16

氏名 ^{イケ タ ニウ コ} 池 田 勇 五

庁内整理番号

⑤2 日本分類

⑤1 Int. Cl²

(C07D401/06
C07D231/56
C07D295/14)
(C07D413/06
C07D231/56
C07D295/14)
(C07D403/06
C07D231/56
C07D295/14)